

述 评

从风湿论治慢性肾炎研究进展^{*}李云南¹ 许正锦^{2**}

(1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2. 福建中医药大学附属厦门中医院, 福建 厦门 361009)

摘要:慢性肾炎是原发性肾小球疾病中的常见病,其病程长,远期预后不理想,是我国慢性肾脏病、终末期肾病病因谱的主要构成部分。随着现代医学发展所给予的启发,近代医家对慢性肾炎的病因病机认识逐渐深入,并提出了许多新的治疗思路,诸如从肾络瘀阻论治、从伏邪论治、从风湿论治等等,其中从风湿论治慢性肾炎获得了确切疗效,近年来相关研究与进展较多,基于文献着重从理论溯源、临床研究、实验研究三方面对近年来从风湿论治慢性肾炎取得的进展进行综述。

关键词:风湿;慢性肾炎;祛风除湿;综述

中图分类号:R256.5 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2021)05-0130-05

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.05.025

Research Progress of Treating Chronic Nephritis from Wind and Dampness

LI Yunnan¹ XU Zhengjin²

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian Xiamen 361009, China)

Abstract: Chronic nephritis is a common disease in primary glomerular disease. Its course is long and its long-term prognosis is unsatisfactory. It is the main component of the etiological spectrum of chronic kidney disease and end-stage renal disease in China. With the inspiration given by the development of modern medicine, modern doctors have gradually deepened their understanding of the etiology and pathogenesis of chronic nephritis, and put forward many new treatment ideas, such as the treatment of kidney collateral stasis, the treatment of underlying evil, the treatment of wind and dampness, etc. Among them, the treatment of chronic nephritis from wind and dampness has obtained accurate curative effect. There have been many relevant research and progress in recent years. This paper focuses on tracing the source of theory, reviews the progress in the treatment of chronic nephritis of clinical research and experimental research from wind and dampness.

Key words: Wind and dampness; Chronic nephritis; Dispelling wind and removing dampness; Review

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)简称慢性肾炎,是我国终末期肾病病因谱的重要组成部分之一^[1-2],临床以水肿、血尿、蛋白尿、高

血压为基本表现,具有起病隐匿,病程迁延,缓慢进展的特点。随着病情发展,可出现肾功能减退、贫血、电解质紊乱等症,并最终进展至终末期肾。

* 基金项目:全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]36号)

** 通讯作者:许正锦,副主任医师。E-mail:xuzhengjin1@sina.com

目前西医针对慢性肾炎并无特效治疗,主要是对症治^[3],总体疗效不理想、治疗单一、副作用多,而且不注重个体化。中医药治疗慢性肾炎则有其独到优势,随着对病机的深入研究与认识,近代诸多医家发现应用祛风除湿法治疗慢性肾炎在改善患者症候、减轻蛋白尿与血尿、保护肾功能等方面有较好疗效,本文从理论溯源、临床研究、实验研究等方面对近年来从风湿论治慢性肾炎所取得的进展进行综述。

1 从风湿论治慢性肾炎的理论溯源

根据慢性肾炎的临床表现,可将其归属于中医“水肿”“风水”“腰痛”“肾风”等范畴^[4]。《素问·水热穴论》云:“肾汗出逢于风……传为跗肿,本之于肾,名曰风水。”指出了风水与肾脏的关系。而《证治要诀》与《诸病源候论》分载“面肿为风,脚肿为水,乃风湿所致”“风水者……又与风湿相搏,故云风水也。”提出风湿与水肿有关。《太平圣惠方》亦曰:“若肾气虚弱,为风湿毒气所搏……故令脚膝浮肿。”也强调肾虚风湿水肿。除此之外,《诸病源候论》又言:“或因卧湿当风,而风湿乘虚搏于肾……故云风湿腰痛。”表明风湿搏肾与腰痛发生关系密切。《外台秘要》共处方 37 首治疗腰痛,总以补肝肾、强筋骨、祛风湿为治疗大法,其中有不少腰痛相关症候与慢性肾炎相近。《素问·风论》记载“以冬壬癸中于邪者为肾风……肾风之状……”《诸病源候论》也说过“风邪入于少阴则尿血”,均论及风邪与肾疾的关系。这些医籍经典的论述给从风湿论治慢性肾炎提供了理论依据。

2 从风湿论治慢性肾炎的临床研究

2.1 临床治疗经验 20 世纪 70 年代余承惠^[5]首次应用雷公藤制剂联合辨证用药治疗慢性肾炎,取得显著疗效,在治疗上重视“清肾”而非补肾,开创清热解毒药、祛风除湿药治疗慢性肾炎的先河。赵纪生^[6]则推崇从风湿论治慢性肾炎,认为风湿病因病机贯穿慢性肾脏病始终,善于从脾肾本虚、风湿内袭出发,擅长应用青风藤、肿节风、徐长卿、羌活等祛风除湿药治疗各种肾病^[7]。周仲瑛^[8]根据脏腑辨证提出肺风湿郁、脾风湿阻、肾风湿瘀,提倡从肺、脾、肾分治风湿。王永钧^[9]总结风湿内扰于肾的病机演变为“肾虚→肾痹→肾劳→溺毒”,并初步制定 IgA 肾病的证型,提倡应用以风

湿为中心症候的辨证思路,临床常用加减防己黄芪汤、复方积雪草方治疗慢性肾病^[10]。杨洪涛^[11]强调联合使用虫类药与藤类药以搜风剔络,除湿散邪。马鸿斌^[12]认为慢性肾炎存在卫气营血传变,风湿热瘀致病的总病机,指出气分湿邪尚未入里,应与卫分风邪清散而解,药用荆芥、防风散卫分风邪,白芷、紫苏叶化气分湿邪,再组以芦根、白茅根、茜草、丹参、地榆、槐花、甘草等药,全方共奏清散风湿,凉营化瘀之功。俞曼殊等^[13]从寒热偏盛出发应用祛风除湿法治疗慢性肾炎,对寒、热偏盛者分别予羌活胜湿汤、麻黄加术汤治疗。刘童童等^[14]从全小林脏腑风湿学术理论出发,强调风、寒、湿三邪外袭内伏,合而为痹,致血脉痹瘀,而血不利则为水,认为风寒湿内伏痹阻是慢性肾炎的总病机,故以透伏通痹为基本治法,辅以祛风散邪、清热利湿、活血祛瘀、化痰散结等法治疗慢性肾炎,取得了良好效果。马晓燕^[15]认为肾气阴两虚为本,或兼风、湿、瘀邪气为标是慢性肾炎的总病机,治疗上重视健脾益气养阴、祛风除湿、活血化瘀,常用肾炎 1 号加减治疗慢性肾炎蛋白尿效果良好。上述医家论治慢性肾炎各有其不同发挥,在治疗经验上均以祛风除湿为主要治疗大法,为从风湿论治慢性肾炎的临床应用奠定了良好基础。

2.2 临床疗效观察 张旭东^[16]应用来氟米特联合祛风除湿法治疗风湿内扰型 IgA 肾病,方选祛风愈肾汤,药方组成:忍冬藤 20 g,鹿含草 15 g,守宫 1 条、石见穿、鬼箭羽、泽泻各 20 g,治疗组总有效率 90.91%,对照组总有效率 72.09%,差异有统计学意义。王晓伟等^[17]应用 IgA 肾病祛风湿方(雷公藤 15 g,黄芪 30 g,当归 10 g,桃仁 6 g,杭白芍 30 g,制大黄 3 g,积雪草 30 g)治疗 IgA 肾病,治疗组总有效率 85.7%,明显优于对照组。陈洪宇等^[18]联合多家医院展开从风湿证论治 IgA 肾病多中心、前瞻性、随机双盲对照临床研究,在西医疾病疗效评定上,治疗组(祛风湿组方+西医基础治疗)总有效率 76.04%,对照组(祛风湿组方模拟剂+西医基础治疗)58.97%,治疗组显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),其中治疗组治疗前评分积分较重于对照组,该实验研究表明从风湿论治 IgA 肾炎的近期疗效肯定、不良反应

较少。而李洁等^[19]则通过回顾性分析探索益肾活血祛风湿法治疗 IgA 肾病的远期疗效观察,其中 A 组(基础治疗 + 中药)总有效率 89.8%, B 组(基础治疗 + 中药 + 糖皮质激素和/或免疫抑制剂)总有效率 88.8%,两组疗效没有统计学差异,但 A 组的完全缓解率更高($P < 0.01$),提示益肾活血祛风湿法联合西药治疗 IgA 肾病具有一定远期疗效。王东才^[20]以祛风化湿,补肺益肾为原则,自拟方“祛风化湿汤”治疗风湿型慢性肾炎,对照组采用西医常规治疗及对症处理,试验组在其基础上加用“祛风化湿汤”,试验组的总有效率为 83.33%;对照组总有效率 53.67%,差异有统计学意义。赵锋^[21]应用祛风除湿中药联合苯那普利治疗风湿内扰证慢性肾炎患者,治疗组治疗总有效率 97.44% 显著优于对照组 87.18%,且不良反应率 5.13% 低于对照组 10.23%,差异均有统计学意义。上述临床观察直指以祛风除湿法为主要治疗大法或联合祛风除湿法治疗慢性肾炎,结果均表明可有效提升慢性肾炎的临床疗效。

3 从风湿论治慢性肾炎的实验研究

3.1 复方实验研究 防己黄芪汤具有祛风除湿(水),益气健脾的功效,主治表虚之风湿(水)证,常用于肾病水肿的治疗,陈春艳^[22]、王闻婧等^[23]通过实验说明防己黄芪汤可通过提升 Nephron、Podocin 的表达维持足细胞膜组成及功能完整^[24],从而降低蛋白尿,减轻肾小球滤过膜屏障结构的损伤,并可改善低蛋白血症及脂类代谢异常。符强等^[25]则通过设计防己黄芪汤对模型大鼠肾组织乙酰肝素酶表达的影响,说明其可抑制乙酰肝素酶表达水平,达到保护肾小球滤过膜电荷屏障的作用。除了保护肾小球滤过膜屏障结构,降低尿蛋白外,防己黄芪汤还通过降低肾组织白介素-18、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、结缔组织生长因子的水平^[26],或通过提升骨形态发生蛋白-7 的表达拮抗 TGF- $\beta 1$ ^[27],从而达到抑制免疫炎症反应、减少细胞外基质生成、减轻肾间质纤维化的作用。复方积雪草 2 号以益气养血,祛风胜湿,活血化瘀为原则,由积雪草、桃仁、制川军、黄芪、当归、雷公藤等组成,陈肖等^[28]通过实验说明复方积雪草 2 号能抑制 Nephron 表达的下降,减轻足细胞融合;减少 IgA 在系膜区的

沉积,缓解系膜细胞和基质增生;抑制 IgA1 刺激下足细胞血管内皮生长因子、IV 型胶原的异常表达。杨洋^[29]从益气通络、祛风除湿出发,得出芪苓肾炎方有减少血清乙酰肝素酶含量、减轻蛋白尿的作用。吴喜利等^[30]以祛风除湿通络,益气活血补肾为法,由乌梢蛇、青风藤、海风藤、黄芪、生地、桑寄生等药组方,证实该方可能通过抑制间隙连接蛋白 36 及基因的表达,减轻肾小球系膜细胞增殖。上述研究证实应用以疏风除湿为主要治法的复方治疗慢性肾炎的机制可能与保护肾小球结构及功能、减轻系膜细胞和基质增生、延缓肾小球硬化、多途径抗炎等作用相关。

3.2 单药实验研究 慢性肾炎的发病机制与免疫介导炎症密切相关^[31],而经广泛的文献查阅归纳、分析总结等,有学者认为绝大多数祛风湿类药物具有不同程度的免疫抑制作用^[32]。雷公藤是常见的祛风除湿药,现代药理学研究表明其对促炎性细胞因子有一定的抑制作用,对免疫细胞亦有多方面调节作用^[33],其提取物制剂雷公藤多苷片更被广泛应用于慢性肾炎的治疗,张丽春^[34]通过研究雷公藤多苷对慢性肾炎相关作用机制,指出其具有抑制肾小球肾炎大鼠肿瘤坏死因子 α 、白介素-6、白介素-1 的表达,并可有效降低尿蛋白、血清尿素氮、血肌酐等。青风藤亦是常见祛风除湿药,目前实验初步表明其提取物盐酸青藤碱一方面具有平衡 Th1、Th2 和纠正 T 辅助细胞、T 抑制细胞比例的免疫调节作用,另一方面其发挥抗炎作用则与抑制前促炎症性细胞因子、细胞黏附分子及趋化因子表达有关^[35]。乌梢蛇以祛风湿,通络止痉见长,研究^[36]表明其可能通过抑制 TGF- $\beta 1$ 、Toll 样受体 4,从而降低系膜增生性肾炎大鼠 24 小时尿蛋白定量。汉防己的诸多实验研究^[37]也表明其具有广谱抗炎及抗肾纤维化的作用。豨薟草则具有祛风湿,通经络,清热解毒的功效,李蕾^[38]通过实验研究观察认为豨薟草具有降低血清炎症细胞因子,减少肾脏病理损害的作用,且其副作用小于强的松。越来越多的药物实验研究说明祛风湿药通过不同的作用机制应用于慢性肾炎的治疗。

4 述评

慢性肾炎的发病率高,病程长,治疗难度大,远期预后不理想,因此对慢性肾炎有效干预措施

的研究显得倍加重要,从以上综述可以看出,近年来从风湿论治慢性肾炎的研究取得了不少进展,前景可观,但仍缺乏大规模的循证研究。另外,从风湿论治慢性肾炎的理论体系亦尚未形成,这一体系的完善有助于推广从风湿论治慢性肾炎的临床应用。我们提出了“在常规辨证论治基础上联合祛风除湿法治疗慢性肾炎”的治疗体系^[39],主张在常规辨证的基础上联合使用抗风湿方治疗慢性肾炎,目前在慢性肾炎气阴两虚证的临床研究中取得了肯定疗效^[40]。我们拟在前期研究的基础上,进一步开展慢性肾炎脾肾气虚证、肝肾阴虚、阴阳两虚等证型的相关研究,继续为“在常规辨证论治基础上联合祛风除湿法”治疗慢性肾炎体系奠定基础。

参考文献

[1] 李菊,李建兰,高爱民. 中国终末期肾病患者行维持性血液透析的流行病学现状[J]. 实用临床医药杂志, 2018,22(21):160-162.

[2] 袁静,何珊,林鑫,等. 260例维持性血液净化患者病因分析及贫血治疗状况[J]. 临床荟萃, 2013,28(1):76-77.

[3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2001,697.

[4] 王小琴,邵朝弟,巴元明. 慢性肾小球肾炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011,9(9):129-132.

[5] 陈盼,许陵冬,江燕,等. 余承惠从风湿热论治慢性肾炎医案[J]. 四川中医, 2018,36(5):167-170.

[6] 刘英. 赵纪生教授从风湿论治慢性肾脏病的临床经验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.

[7] 喻闯风,许正锦. 赵纪生医论医案集[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:245-246.

[8] 朱琳. 基于数据挖掘的周仲瑛教授从“风湿相搏”论治慢性肾脏病病案的回顾性研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2014:36-37.

[9] 王永钧. 慢性原发性肾小球疾病的风湿证候[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007,8(12):683-685.

[10] 袁怡. 王永钧从风湿论治慢性肾病的经验[J]. 浙江中医杂志, 2009,44(7):472-473.

[11] 李兆琪,杨洪涛. 杨洪涛运用祛风胜湿法治疗肾风湿经验[J]. 湖南中医杂志, 2017,33(10):35-36.

[12] 凌必时,张宏强,魏锦慧,等. 马鸿斌教授治疗慢性肾小球肾炎经验[J]. 光明中医, 2019,34(16):2460-2463.

[13] 俞曼殊,盛梅笑. 试谈慢性肾炎从风论治[J]. 中国中

西医结合肾病杂志, 2016,17(5):467-468.

[14] 刘童童,占永立. 基于脏腑风湿病机学说论治慢性肾小球肾炎[J]. 中医杂志, 2019,60(20):1784-1786,1793.

[15] 崔明明,马晓燕. 马晓燕教授治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿经验[J]. 云南中医中药杂志, 2019,40(3):1-2.

[16] 张旭东. 祛风愈肾汤联合来氟米特治疗 IgA 肾病风湿内扰证的效果[J]. 河南医学研究, 2018,27(24):4552-4553.

[17] 王晓伟,陈洪宇. 从风湿论治 IgA 肾病 21 例疗效分析[J]. 中国中医药科技, 2015,22(1):97-98.

[18] 陈洪宇,马红珍,傅晓骏,等. IgA 肾病从风湿证论治的前瞻性、多中心、随机双盲对照临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(3):1184-1188.

[19] 李洁,俞东容,陈洪宇,等. 益肾活血祛风湿联合西药治疗 IgA 肾病远期疗效的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017,37(1):28-33.

[20] 王东才. 祛风化湿汤治疗风湿型慢性肾炎的临床研究[D]. 昆明:云南中医学院, 2016.

[21] 赵锋. 苯那普利联合祛风除湿中药治疗慢性肾脏病 3 期风湿内扰证的临床疗效以及安全性评估[J]. 中国社区医师, 2015,31(6):83-84.

[22] 陈春艳,王闻婧,纪宝华,等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿和肾组织 Nephin 的作用[J]. 中国中医急症, 2013,22(3):361-362,365.

[23] 王闻婧,陈春艳,符强. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠肾组织 Podocin 表达的影响[J]. 中医药学报, 2014,42(6):57-59.

[24] Perysinaki GS, Moysiadis DK, Bertsias G, et al. Podocyte main slit diaphragm proteins, nephrin and podocin, are affected at early stages of lupus nephritis and correlate with disease histology[J]. Lupus, 2011,20(8):781.

[25] 符强,黄亚仙,王闻婧. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠肾组织乙酰肝素酶表达的影响[J]. 中国中医急症, 2016,25(3):387-389.

[26] 范颖,乔铁,刘丽,等. 防己黄芪汤对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及炎性因子的影响[J]. 中医药信息, 2014,31(6):47-49.

[27] 俞东容,杨汝春,李建秋,等. 防己黄芪汤对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 TGF- β 1、BMP-7 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011,12(12):1041-1043,1137.

[28] 陈肖,陈洪宇. 复方积雪草合剂的组方配伍及其在 IgA 肾病中的应用[J]. 江西中医药大学学报, 2015,27(4):118-121.

[29] 杨洋. 芪螭肾炎方治疗气虚络阻、风湿袭肾型慢性肾

- 小球肾炎蛋白尿的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2015:23.
- [30] 吴喜利,叶冰玉,安鹏,等. 祛风通络方对肾小球系膜细胞间隙连接蛋白36及基因表达的影响[J]. 四川大学学报(医学版),2014,45(2):207-211.
- [31] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:473.
- [32] 江南,张强,张天雨,等. 中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫[J]. 云南中医学院学报,2015,38(1):48-51.
- [33] 钟德春,徐麟,吴鹏,等. 雷公藤对慢性肾炎的治疗作用研究进展[J]. 江西科学,2020,38(4):546-551.
- [34] 张丽春. 雷公藤多苷对慢性肾炎的作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(6):594-596.
- [35] 滕健,赵丽娟,周思航,等. 盐酸青藤碱治疗肾病的研究进展[J]. 中医药导报,2019,25(16):120-124.
- [36] 杜雅静,包红,初德波,等. 地龙、乌梢蛇对系膜增生性肾炎模型大鼠肾组织TLR4、TGF- β 1表达的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(5):808-811.
- [37] 王蓉,马腾茂,刘飞,等. 防己的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(4):634-639.
- [38] 李蔷,毋静,黄瑜亮,等. 豨莶草治疗MRL/lpr小鼠狼疮性肾炎疗效初观察[J]. 现代中药研究与实践,2019,33(4):12-16.
- [39] 张雅兰,程玉婷,许正锦. 慢性肾炎的中医药治疗进展[J]. 光明中医,2017,32(22):3235-3237.
- [40] 张雅兰. 联合抗风湿方治疗气阴两虚型慢性肾小球肾炎的临床疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学,2018:19-22.

(收稿日期:2020-07-19 编辑:巩振东)